高盐诱导肠道菌群紊乱调节盐敏感性血压的机制研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0448

肖礼其，杨莉，崔赛仙，张娅袁，王玉路，何燕*

基金项目：云南省重大科技专项计划项目（NO：2017ZF027）；春城青年拔尖人才专项（C202014008）；昆明市卫生科技人才“十”工程项目（2021-SW-04）。

作者单位：650051 云南省昆明市，昆明医科大学附属延安医院全科医学科
*通信作者：何燕，副主任医师；E-mail：heyan128km@hotmail.com

【摘要】 过量盐摄入是高血压和心血管疾病的主要危险因素之一，在人群中存在盐敏感性血压（SSBP），其对高血压患者血压的影响大于正常血压患者。近年来随着对肠道菌群的深入研究表明，肠道菌群与血压、盐摄入量之间存在显著联系，肠道菌群在盐敏感性血压发生、发展中起着重要作用。在这篇综述中，我们将探讨高盐饮食导致肠道菌群及其代谢产物失调和免疫细胞参与 SSBP 的可能机制，提供一种通过调整肠道菌群稳态及与之相关的免疫炎症途径来防治 SSBP 的新思路。
【关键词】 高盐；肠道菌群；高血压；盐敏感性；机制

Mechanisms of high salt-induced gut microbiota disturbances in regulating salt-sensitive blood pressure

Xiao Liqi, Yang Li, Cui Saixian, Zhang Yayuan, Wang Yulu,He Yan*
Department of General Medicine,Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University，Kunming 650051，China
*Corresponding author：He Yan，Deputy Chief Physician；E-mail：heyan128km@hotmail.com

【Abstract】 Excessive salt intake is one of the major risk factors for hypertension and cardiovascular disease, and salt-sensitive blood pressure (SSBP) exists in the population, which has a greater impact on blood pressure in hypertensive patients than in normotensive patients. In recent years, in-depth research on the gut microbiota has shown that there is a significant relationship between the gut microbiota and blood pressure and salt intake, and the gut microbiota plays an important role in the occurrence and development of salt-sensitive blood pressure. In this review, we will explore the possible mechanisms by which high-salt diet leads to dysregulation of gut microbiota and its metabolites and the involvement of immune cells in SSBP, providing a pathway by modulating gut microbiota homeostasis and its associated immune-inflammatory pathways New ideas to prevent SSBP.
【Key words】 high salt; gut microbiota; hypertension; salt sensitivity; mechanism

高血压是引起心血管事件的主要危险因素之一，也是日益沉重的医疗负担。最新调查数据显示[1]我国高血压的患病率总体呈增高趋势，其发病率与饮食习惯和生活方式密切相关。高盐摄入是高血压和心血管疾病的主要外界危险因素之一[2]。一项荟萃分析[3]显示，限盐可以降低血压，并使美国每年的冠心病和中风新发病例减少 20%。而过量盐摄入的一个主要问题是在大量正常血压和高血压受试者中存在盐敏感性血压(salt sensitive blood Pressure,SSBP)。SSBP 是心血管疾病死亡的独立危险因素之一。几十年来，对 SSBP 的发病机制进行了大量的研究，包括肾素-血管紧张素-醛固酮、交感神经系统、胰岛素抵抗、内皮素、一氧化氮、活性氧、多巴胺等，但仍然知之甚少。近年来，大量的研究已经证明肠道菌群和血压之间的潜在联系，而膳食盐摄入量是其中的一个诱发因素。Mell 等[4]对达尔盐敏感和耐盐大鼠的研究，第一个证明了膳食盐可通过肠道菌群调节血压。最近的几项研究[5-7]证明，肠道菌群和免疫细胞可以感知 Na+，从而导致炎症和高血压。鉴于钠-肠道菌群-高血压之间存在明显联系，因此了解钠对肠道菌群和血压的影响势在必行。

1、膳食盐、肠道菌群和 SSBP 之间的关系

盐摄入量可以改变肠道菌群的组成和作用。高盐依赖肠道菌群调节血压是被 Mell 等[4]证实的。Wilck 等[8]表明，在人和小鼠的试验中存在一致的结果：高盐摄入引起乳酸杆菌迅速耗竭，使 TH17 细胞活化和升高血压。当小鼠恢复正常饮食后，乳酸杆菌恢复正常水平和血压降低；对高盐喂食的盐敏感大鼠服用鼠乳杆菌治疗后，可显著降低其血压（blood pressure,BP）和抑制 TH17 细胞活化[8]。

表明可能存在盐-乳酸杆菌-SSBP 调节机制。乳酸杆菌具有抗炎作用，抑制病原体的生长和 Th17 细胞活化，调节肠道微生物结构和组成，为宿主带来益处。除了乳酸杆菌，梭状芽胞杆菌属也被证明受到高盐的极大影响。Bier 等[9]对盐敏感大鼠的试验，证明了高盐饮食（high-salt diet，HSD）与 BP 正相关的是 Christensenellaceae（克里斯滕森菌科）、Eubacteriaceae(优杆菌科)以及 Anaerofustis(棒状杆菌科)，与 BP 负相关的是 Anaerostipes（粪厌氧棒杆菌）属，均为梭状芽胞杆菌类的亚组。Wang 等[10]观察到，在 8 周的高盐饮食中，厚壁菌/拟杆菌的比例、毛螺菌科和瘤胃球菌属增加，并加剧了小鼠的结肠炎；当小鼠喂食正常盐时，细菌种类的组内差异更大，这表明高盐饮食与较低的微生物多样性有关且细菌种类具有不同的耐盐性。

钠-质子交换器-3(recombinant sodium/hydrogen exchanger 3，NHE3)存在于肾近端小管和胃肠道中，可调节钠和水的吸收[11]。肠粘膜是过量盐的第一吸收部位，也是主要吸收部位。钠通过 NHE3 在结肠中被高度吸收。Linz 等[12]证明，在自发性高血压大鼠中，施用 NHE3 抑制剂会增加粪便钠和水的含量，减少尿钠排泄，并降低血压。两项对敲除 NHE3 的小鼠研究[13, 14]发现，肠道菌群组成和多样性发生了改变（即厚壁菌/拟杆菌比例降低）和血压降低。以上这些结果表明肠道菌群很可能参与了体内盐的摄取，并对盐敏感性血压做出应答。

2、肠道菌群代谢产物影响 SSBP

高盐饮食促使肠道微生态环境改变，进而导致肠道菌群失调及其代谢产物的产生均可诱发连锁反应，造成恶性循环，严重影响血压。肠道菌群代谢产物包括短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）、氧化三甲胺（trimethylamine-N-oxide，TMAO）、胆汁酸（bile acids，BAs）、硫化氢（H_2S）、色氨酸（tryptophan, Trp）等。现将这些代谢产物导致盐敏感性血压的可能机制分述如下。

2.1 短链脂肪酸（SCFAs）途径

在高盐条件下，SCFAs（如乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐）的浓度会发生变化。动物模型研究[15, 16]表明，SCFAs 可以降低血压，比如在自发性高血压大鼠（spontaneous hypertension rat, SHR）和醋酸脱氧皮质酮（deoxycorticosterone acetate，DOCA）-盐大鼠中，给予高纤维饮食、醋酸盐和丙酸盐补充剂都可以显著降低其血压水平。Chen 等[17]研究发现，减盐会增加循环中的 SCFAs，从而影响人类肠道微生物群，SCFAs 水平的增加反过来又能降低血压和动脉顺应性。这可能是低盐饮食影响了高血压患者的肠道菌群，因为几乎所有循环 SCFAs 都起源于肠道菌群。研究显示[18]SCFAs 与不同的 G 蛋白偶联受体（gprotein-coupled receptors，GPCR）结合，对血压的调节各异。主要包括 G 蛋白耦联受体 41（GPR41）、G 蛋白耦联受体 43（GPR43）、G 蛋白耦联受体 109A（GPR109A）和嗅觉受体 78（olfactory receptor 78，Olfr78）。Natarajan 等[19]在动物实验中证实，GPR41 主要表达在血管内皮细胞中，通过与丙酸盐结合，导致血管舒张而降低血压。而另一项研究[20]显示，GPR41 也在小鼠和人类的交感神经节中表达，SCFAs 通过 GPR41/Gβγ/PLCβ/MAPK 信号途径使交感神经激活，促进 ERK1/2 磷酸化，调节血压。另外发现 SCFAs 通过激活 GPR43 受体，不仅可以修复肠上皮[21]，还可以降低免疫炎性反应[22]，这些作用均可对血压产生积极影响。嗅觉受体 78（Olfr78）在血管以及肾传入小动脉（平滑肌细胞）中表达，SCFAs 与之结合，促进肾素分泌，升高血压[15]。GPR109A 在喙腹外侧延髓中表达，通过其配体烟酸在免疫细胞中的激活增加了 Ca^{2+}水平，Ca^{2+}诱导中枢血压调节核中的谷氨酸释放和氧化应激，导致血压上升[23]。

2.2 氧化三甲胺（TMAO）途径

肠道菌群通过将富含磷脂酰胆碱、胆碱、左旋肉碱的食物代谢为三甲胺(trimethylamine, TMA)，然后 TMA 进入门静脉循环，并被肝脏中黄素单加氧酶（主要是 FMO3 亚型）氧化，产生 TMAO[24]。既往在动物和人类中的研究[18]阐明 TMAO 在促进动脉粥样硬化、血栓形成、心力衰竭、胰岛素抵抗和肾脏疾病中的作用，而这些病理因素皆是高血压的诱因。在内皮和平滑肌细胞中，TMAO 迅速激活有丝分裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和核因子 kB（NF-kB），以促进细胞间粘附分子（intercellular adhesion molecule, ICAM）和 E-选择素(E-selectin)等粘附分子的表达。此外，TMAO 还可以通过转化生长因子β（TGFβ）-磷酸化-SMAD3 信号轴促进心脏和肾脏的纤维化[25]。一项动物试验[26]证明，与单独输注血管紧张素 II（AngII）的大鼠相比，输注 Ang II + TMAO 的大鼠高血压反应延长。Liu 等[27]证实，鼠李糖乳杆菌菌株通过调节 TMAO 水平和 CD4 T 细胞诱导的 I 型炎症，缓解了高盐饮食下阻塞性睡眠呼吸暂停诱导的高血压发展。人类最新的研究[28]表明，TMAO 诱导主动脉僵硬，并随着年龄的增长增加人类的收缩压。Jiang 等[29]最近的研究揭示，TMAO 促进 AngII 诱导的血管收缩，是通过 PERK / ROS / CaMKII / PLCβ3 轴途径完成的。

2.3 胆汁酸（BAs）途径

胆汁酸作为内分泌样信号分子，参与脂质代谢过程、加快能量消耗、延缓动脉硬化，还可抑制炎症发生、调节菌群稳态、保护肠道屏障[30]。初级胆汁酸由肠道特定的微生物群介导转化为次级胆汁酸。初级胆汁酸如鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid,CDCA)和胆酸 (cholic acid,CA)，在肝脏中由胆固醇合成，并与甘氨酸（人类中）或牛磺酸（人类和小鼠中）结合。当进食时排入肠道，促进脂溶性维生素吸收，95%以上在回肠末端被重吸收，未被重吸收的胆汁酸在结肠中被肠道菌群代谢为次级胆汁酸，如脱氧胆酸（deoxycholic acid,DCA）和石胆酸（lithocholic acid,LCA),它们也成为多种受体的信号配体，如法尼醇 X 受体（Farnesoid X receptor,FXR）、蛋白质偶联胆汁酸受体 1、维生素 D 受体（VDR）[30]。研究表明胆汁酸可以影响肠道菌群结构，反之肠道菌群也影响胆汁酸代谢，从而突出了肠道微生物群-BAs-宿主轴的相互关系。研究指出，胆汁酸可通过法尼醇 X 受体调节脂质代谢、抑菌抗炎[31]，延缓动脉粥样硬化的进展[32]。G 蛋白偶联胆汁酸受体 1（G protein-coupled bile acid receptor 1,GPBAR1;又称为 TGR5)是胆汁酸的配体,它在胃肠道以及巨噬细胞和 T 细胞中表达。GPBAR1 激活增加了胱硫醚γ-裂合酶(CSE)的表达，CSE 是生成血管扩张剂硫化氢所必需的酶[33]。在对大鼠喂养胆汁酸的试验中[34]发现，其肠道菌群发生了显著改变，厚壁菌属增加和拟杆菌属减少，即厚壁菌/拟杆菌比例失调，主要见于梭状芽胞杆菌属增加，短双歧杆菌和唾液乳酸杆菌减少。而这一研究结果在高盐饮食导致高血压的啮齿动物和人类身上得到复制。但是，迄今为止，还没有研究将胆汁酸、膳食钠和肠道菌群联系起来。膳食钠影响胆汁酸代谢的潜在机制可能是通过调节肠道菌群组成实现的。如前所述，膳食钠会消耗乳酸杆菌属和梭状芽胞杆菌属，两者都是次级胆汁酸代谢的组成部分[35]。综上所述，胆汁酸可能会介导肠道菌群对血压调节的影响，但其机制仍需阐明。

2.4 硫化氢（H2S）途径

H2S 与一氧化氮（NO）、一氧化碳（CO）和二氧化硫（SO2）一起，属于气体介质，是一种具有广泛生理活性的关键细胞内信号分子。根据来源途径分为内源性和外源性。内源性硫化氢（H2S）主要由 L-半胱氨酸通过细胞质和线粒体胱硫氨酸合酶（CBS）和胱硫氨酸裂解酶（CSE）酶活性合成，主要由上皮、血管和平滑肌细胞产生[36]。研究[37]显示，H2S 通过激活内皮中大电导钙依赖的钾通道（BKCa）和血管平滑肌 Ca^{2+}活化，引起血管扩张和舒张血管平滑肌，进而降低血压。中国学者徐明星等[38]研究显示，H2S 可以降低多种炎性因子（主要为白介素 6）水平，舒张血管，降低血压。啮齿动物和人体肠道内，结肠微生物群是 H2S 的最大来源。Shen 等[39]在无菌小鼠试验中发现，血浆、胃肠道组织及其他组织中 CSE 活性显著降低，且游离硫化氢水平也降低，进一步证明硫化氢产生是由肠道菌群介导的。Tomasova 等[40]予硫化氢供体的结肠内给药，诱导大鼠外周血管舒张，导致其血压降低。证明肠道来源的 H2S 有助于控制血压，即存在肠道菌群-H2S-血压途径。这一猜想在最新的对达尔盐敏感大鼠研究[41]中得到印证，他们发现外源性 H2S 通过减弱核因子 kB 途径和促炎细胞因子的蛋白表达，改善下丘脑室旁核（PVN）中的氧化应激、炎症和细胞凋亡来减轻高盐喂食（HSD）引起的高血压。

2.5 色氨酸及其代谢物途径

色氨酸（tryptophan,Trp）及其代谢物已被证明在心血管疾病（CVD）中起关键作用[42]。5-羟色胺酸 (5-hydroxytryptophan,5-HTP)是色氨酸的一种代谢物，其受色氨酸羟化酶 1（tryptophan hydroxylase 1，Tph1）转化为肠道中的血清素(5-hydroxytryptamine,5-HT）。Tph1 的活性大部分由肠道微生物群调节，产生体内 90%以上的 5-HT[43]，5-HT 产生的心血管反应是复杂性。Villalón 等[44]表明，5-HT 通过与中枢神经系统（CNS）、自主神经节和节后神经末梢、血管平滑肌和内皮中的不同受体相互作用，导致心动过缓或心动过速、低血压或高血压、血管扩张或血管收缩。吲哚是色氨酸由肠道菌群衍生的代谢物，已知它们是芳烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AHR）的内源性配体。AHR 是一种转录因子，其内源性信号传导在心脏功能、血管发育和血压调节中起重要作用[45]。如 Huć等[46]证明，吲哚和吲哚硫酸盐（一种吲哚的肝脏代谢物）在外周给药导致大鼠患高血压，吲哚在大鼠脑室内给药产生降压作用。其后进一步证明吲哚和吲哚硫酸盐通过依赖血清素信号传导的外周和中枢机制影响动脉血压。吲哚丙酸（indolepropionic acid，IPA）也参与啮齿动物的血压调节，增加大鼠心肌细胞的收缩力和血管收缩导致其高血压[47]。在小鼠中使用朗根多夫心脏模型，也证明了心肌收缩力对 IPA 的剂量依赖性[48]，并减少与硝普钠[49]和乙酰胆碱预处理相关的血管扩张[47]。IPA 的血管效应可能与激活孕激素 X 受体（pregnane X receptor,PXR）有关[49]。Dou 等[50]的研究显示，吲哚乙酸（indole-3-acetic acid,IAA）通过激活 AhR / p38 MAPK / NF-κB 信号通路，上调环氧化物酶 2（COX-2）。且增加内皮活性氧（ROS）、炎症基因的表达（IL-6，IL-8，ICAM-1）诱导内皮炎症和氧化应激，对高血压产生积极作用。

3、肠道菌群通过炎症免疫反应影响 SSBP

肠道菌群失调，益生菌合成减少，有害菌增加，产生多种炎症因子，进一步导致肠道黏膜屏障受损，从而影响血压变化。Wilck 等[8]动物试验表明，高盐饮食致使肠道乳酸菌显著减少，肠道免疫系统中 $CD4^{+}$、$IL\text{-}17A^{+}$、TNF^{+}、TH17 细胞增加，引起盐敏感性高血压，其在人体试验中得到了一致结果。对高盐饮食小鼠额外补充鼠乳酸杆菌减少了 TH17 细胞和血压显著降低。最近，高钠摄入量，特别是钠离子已被证明可以激活 TH17[8, 51]，这可能是由于乳酸菌减少，引起白介素 A（ILA）减少，ILA 可抑制 TH17 细胞激活[8]。TH17 细胞分泌促炎性 IL-17、IL-6、IL-22 及 TNF-α，是免疫反应的主要调节剂，可促进高血压的发展。TH17 细胞在肠道相关组织中最丰富，它们的成熟依赖于肠道菌群诱导的细胞因子，尤其是 IL-1β[52]。然而与有菌小鼠相比，无菌小鼠体内拥有更多数量的抗炎 T 调节细胞，这些细胞与其体内的 TH17 细胞呈负相关[53]。此外，Ferguson 等[5]发现，高盐饮食导致小鼠出现严重的肠道和血管炎症；高盐饮食使 B7 配体 CD86 显著增加，诱导树突状细胞（Dendritic cells,DC）形成异紫甘肽加合物(isolevuglandins,IsoLGs)，刺激 T 细胞产生干扰素-γ(IFN-γ)和白细胞介素-17A(IL-17A)，引起肠道菌群紊乱和高血压。将传统高盐喂养小鼠的粪便移植到无菌小鼠身上，容易增加炎症和高血压[5]。总之，钠诱导的 TH17 细胞和特定白细胞介素的免疫激活可能是由肠道微生物群介导的，而不同微生物群对盐的不同反应性解释了人群中盐敏感性血压的差异性。

4、总结与展望

虽然目前有动物模型及临床研究显示，肠道菌群在盐诱导的炎症和高血压中扮演着重要角色，其可能是通过肠道菌群代谢紊乱、SCFAs、TMAO、BAs、H2S、炎症等对血压的盐敏感性发生发展起着重要作用，但目前临床研究的数据有限，其相互作用机制尚存在争议。在未来需要更多的深入研究，明确盐-肠道菌群-盐敏感型高血压相互作用的确切机制，不同个体肠道菌群对盐的反应性差异也需要研究。将来通过调整肠道菌群稳态及与之相关的免疫炎症途径可能成为未来治疗 SSBP 的潜在疗法。

作者贡献：肖礼其进行文章的构思与设计、撰写论文；杨莉、何燕进行研究的实施与可行性分析；崔赛仙、张娅袁进行资料收集，王玉路进行资料整理；杨莉、何燕进行论文的修订；何燕负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。
本文无利益冲突。

本文文献检索策略：

以“salt；gut microbiota；hypertension；salt sensitivity”为英文关键词，检索 PubMed、Medline、Web of Science、SCI-hub；以“盐、高血压、肠道菌群、盐敏感”为中文关键词，检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库。为防止遗漏，查询所获文献的参考文献。检索时间为建库至 2022 年 4 月。纳入标准：包含盐、高血压、肠道菌群、盐敏感等主题词的实验室或临床研究文章。排除标准：数据信息少、重复发表或无法获得全文的文献，文献质量差的文献。

参考文献

[1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2020 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, (09): 885-889.
[2] Murray C J, Lopez A D. Measuring the global burden of disease [J]. N Engl J Med, 2013, 369(5): 448-457.
[3] He F J, Li J, Macgregor G A. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials [J]. Bmj, 2013, 346: f1325.
[4] Mell B, Jala V R, Mathew A V, et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat [J]. Physiol Genomics, 2015, 47(6): 187-197.
[5] Ferguson J F, Aden L A, Barbaro N R, et al. High dietary salt-induced dendritic cell activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension [J]. JCI Insight, 2019, 5(13).
[6] Van Beusecum J P, Barbaro N R, McDowell Z, et al. High Salt Activates CD11c(+) Antigen-Presenting Cells via SGK (Serum Glucocorticoid Kinase) 1 to Promote Renal Inflammation and Salt-Sensitive Hypertension [J]. Hypertension, 2019, 74(3): 555-563.
[7] Elijovich F, Laffer C L, Sahinoz M, et al. The Gut Microbiome, Inflammation, and Salt-Sensitive Hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2020, 22(10): 79.

[8] Wilck N, Matus M G, Kearney S M, et al. Salt-responsive gut commensal modulates T(H)17 axis and disease [J]. Nature, 2017, 551(7682): 585-589.
[9] Bier A, Braun T, Khasbab R, et al. A High Salt Diet Modulates the Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids Production in a Salt-Sensitive Hypertension Rat Model [J]. Nutrients, 2018, 10(9).
[10] Wang C, Huang Z, Yu K, et al. High-Salt Diet Has a Certain Impact on Protein Digestion and Gut Microbiota: A Sequencing and Proteome Combined Study [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1838.
[11] He P, Yun C C. Mechanisms of the regulation of the intestinal Na+/H+ exchanger NHE3 [J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 238080.
[12] Linz D, Wirth K, Linz W, et al. Antihypertensive and laxative effects by pharmacological inhibition of sodium-proton-exchanger subtype 3-mediated sodium absorption in the gut [J]. Hypertension, 2012, 60(6): 1560-1567.
[13] Engevik M A, Aihara E, Montrose M H, et al. Loss of NHE3 alters gut microbiota composition and influences Bacteroides thetaiotaomicron growth [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(10): G697-711.
[14] Li X C, Soleimani M, Zhu D, et al. Proximal Tubule-Specific Deletion of the NHE3 (Na(+)/H(+) Exchanger 3) Promotes the Pressure-Natriuresis Response and Lowers Blood Pressure in Mice [J]. Hypertension, 2018, 72(6): 1328-1336.
[15] Pluznick J L, Protzko R J, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(11): 4410-4415.
[16] Marques F Z, Nelson E, Chu P Y, et al. High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice [J]. Circulation, 2017, 135(10): 964-977.
[17] Chen L, He F J, Dong Y, et al. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [J]. Hypertension, 2020, 76(1): 73-79.
[18] Poll B G, Cheema M U, Pluznick J L. Gut Microbial Metabolites and Blood Pressure Regulation: Focus on SCFAs and TMAO [J]. Physiology (Bethesda), 2020, 35(4): 275-284.
[19] Natarajan N, Hori D, Flavahan S, et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41 [J]. Physiol Genomics, 2016, 48(11): 826-834.
[20] Kimura I, Inoue D, Maeda T, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41) [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(19): 8030-8035.
[21] D'Souza W N, Douangpanya J, Mu S, et al. Differing roles for short chain fatty acids and GPR43 agonism in the regulation of intestinal barrier function and immune responses [J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180190.
[22] Lanis J M, Alexeev E E, Curtis V F, et al. Tryptophan metabolite activation of the aryl hydrocarbon receptor regulates IL-10 receptor expression on intestinal epithelia [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(5): 1133-1144.
[23] Rezq S, Abdel-Rahman A A. Central GPR109A Activation Mediates Glutamate-Dependent Pressor Response in Conscious Rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356(2): 456-465.
[24] 李铁鹏. 氧化三甲胺在老年常见心血管疾病中的研究进展 [J]. 实用老年医学, 2022, (01): 11-13.
[25] Xiao H H, Lu L, Poon C C, et al. The lignan-rich fraction from Sambucus Williamsii Hance ameliorates dyslipidemia and insulin resistance and modulates gut microbiota composition in ovariectomized rats [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111372.
[26] Ufnal M, Jazwiec R, Dadlez M, et al. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats [J]. Can J Cardiol, 2014, 30(12): 1700-1705.
[27] Liu J, Li T, Wu H, et al. Lactobacillus rhamnosus GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4(+) T cell induced-type I inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108580.
[28] Brunt V E, Casso A G, Gioscia-Ryan R A, et al. Gut Microbiome-Derived Metabolite Trimethylamine N-Oxide Induces Aortic Stiffening and Increases Systolic Blood Pressure With Aging in Mice and Humans [J]. Hypertension, 2021, 78(2): 499-511.
[29] Jiang S, Shui Y, Cui Y, et al. Gut microbiota dependent trimethylamine N-oxide aggravates angiotensin II-induced hypertension [J]. Redox Biol, 2021, 46: 102115.
[30] Brown J M, Hazen S L. Microbial modulation of cardiovascular disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2018, 16(3): 171-181.
[31] 田盟，严俊，李汛. 胆汁酸受体在非酒精性脂肪性肝病中的作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报: 1-12.

[32] Zhang Y, Wang X, Vales C, et al. FXR deficiency causes reduced atherosclerosis in Ldlr-/- mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(10): 2316-2321.
[33] Fiorucci S, Zampella A, Cirino G, et al. Decoding the vasoregulatory activities of bile acid-activated receptors in systemic and portal circulation: role of gaseous mediators [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(1): H21-h32.
[34] Islam K B, Fukiya S, Hagio M, et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats [J]. Gastroenterology, 2011, 141(5): 1773-1781.
[35] Fiorucci S, Distrutti E. Bile Acid-Activated Receptors, Intestinal Microbiota, and the Treatment of Metabolic Disorders [J]. Trends Mol Med, 2015, 21(11): 702-714.
[36] Wallace J L, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter [J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(5): 329-345.
[37] Jackson-Weaver O, Osmond J M, Riddle M A, et al. Hydrogen sulfide dilates rat mesenteric arteries by activating endothelial large-conductance Ca^{2+}-activated K^{+} channels and smooth muscle Ca^{2+} sparks [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(11): H1446-1454.
[38] 徐明星，刘文秀，梁雨亭，等．硫化氢在心血管疾病中的研究进展 [J]．中国现代医学杂志, 2020, (21): 34-38.
[39] Shen X, Carlström M, Borniquel S, et al. Microbial regulation of host hydrogen sulfide bioavailability and metabolism [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 60: 195-200.
[40] Tomasova L, Dobrowolski L, Jurkowska H, et al. Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats [J]. Nitric Oxide, 2016, 60: 50-58.
[41] Liao Y, Fan Y, He Q, et al. Exogenous H(2)S Ameliorates High Salt-Induced Hypertension by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation in the Paraventricular Nucleus in Dahl S Rats [J]. Cardiovasc Toxicol, 2022, 22(5): 477-491.
[42] Nitz K, Lacy M, Atzler D. Amino Acids and Their Metabolism in Atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(3): 319-330.
[43] Yano J M, Yu K, Donaldson G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. Cell, 2015, 161(2): 264-276.
[44] Villalón C M, Centurión D. Cardiovascular responses produced by 5-hydroxytriptamine:a pharmacological update on the receptors/mechanisms involved and therapeutic implications [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2007, 376(1-2): 45-63.
[45] Zhang N. The role of endogenous aryl hydrocarbon receptor signaling in cardiovascular physiology [J]. J Cardiovasc Dis Res, 2011, 2(2): 91-95.
[46] Huć T, Nowinski A, Drapala A, et al. Indole and indoxyl sulfate, gut bacteria metabolites of tryptophan, change arterial blood pressure via peripheral and central mechanisms in rats [J]. Pharmacol Res, 2018, 130: 172-179.
[47] Konopelski P, Chabowski D, Aleksandrowicz M, et al. Indole-3-propionic acid, a tryptophan-derived bacterial metabolite, increases blood pressure via cardiac and vascular mechanisms in rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2021, 321(6): R969-r981.
[48] Gesper M, Nonnast A B H, Kumowski N, et al. Gut-Derived Metabolite Indole-3-Propionic Acid Modulates Mitochondrial Function in Cardiomyocytes and Alters Cardiac Function [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 648259.
[49] Pulakazhi Venu V K, Saifeddine M, Mihara K, et al. The pregnane X receptor and its microbiota-derived ligand indole 3-propionic acid regulate endothelium-dependent vasodilation [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 317(2): E350-e361.
[50] Dou L, Sallée M, Cerini C, et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(4): 876-887.
[51] Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells [J]. Nature, 2013, 496(7446): 518-522.
[52] Shaw M H, Kamada N, Kim Y G, et al. Microbiota-induced IL-1β, but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine [J]. J Exp Med, 2012, 209(2): 251-258.
[53] Ivanov, II, Frutos Rde L, Manel N, et al. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine [J]. Cell Host Microbe, 2008, 4(4): 337-349.